

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-195972

(P2002-195972A)

(43) 公開日 平成14年7月10日 (2002.7.10)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

G 0 1 N 27/327

33/483

識別記号

F I

G 0 1 N 33/483

27/30

テーマコード(参考)

F 2 G 0 4 5

3 5 3 Z

3 5 3 R

審査請求 有 請求項の数3 OL (全11頁)

(21) 出願番号 特願2001-327824(P2001-327824)

(22) 出願日 平成13年10月25日 (2001.10.25)

(31) 優先権主張番号 09/704, 145

(32) 優先日 平成12年11月1日 (2000.11.1)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591003013.

エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー

F. HOFFMANN-LA ROCH

E AKTIENGESELLSCHAFT

T

スイス・シーエイチ-4070バーゼル・グレンツアーヘルストラッセ124

(72) 発明者 ラビール シン プラー

アメリカ合衆国 46236 インディアナ州、

インディアナポリス、チャズワース 6130

(74) 代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外2名)

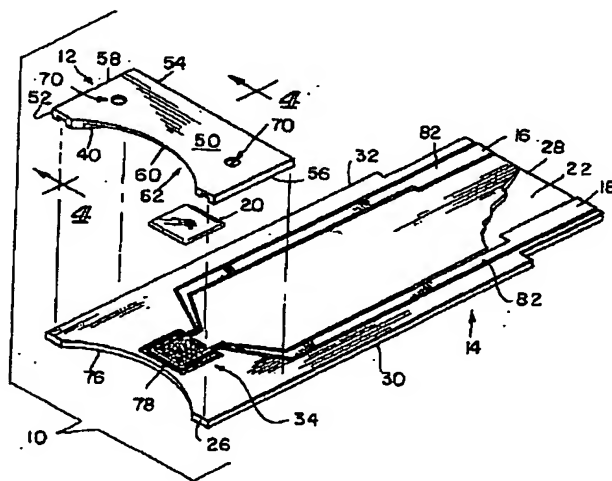
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサ

(57) 【要約】

【課題】 溝付きカバーを備えたバイオセンサを提供する。

【解決手段】 基板、基板上に配置された試薬、基板と結合した第1面と、第2面とを具備したカバーを備えたバイオセンサが得られる。第1面にはフローチャンネルが刻設されている。フローチャンネルは試薬の少なくとも1部分にかけてのびている。さらに、カバーは、チャンネルの両側にのびる第2チャンネルを備えている。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 バイオセンサであって、  
基板と、

前記基板上に配置された試薬と、

前記基板と結合した第1面と、第2面とを備えたカバーとを有し、前記第1面にはフローチャネルが刻設されており、前記フローチャネルが前記試薬の少なくとも1部分と整列していることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項2】 前記カバーが対向する端部を有し、前記フローチャネルが前記端部間に延設されていることを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項3】 前記チャネルが、第1高さを有する第1部分と、前記第1高さよりも低い第2高さを有する第2部分とを有することを特徴とする請求項2に記載のバイオセンサ。

【請求項4】 前記第1部分が、前記端部の1つから前記フローチャネルの前記第2部分に向かって収束する側壁を有することを特徴とする請求項3に記載のバイオセンサ。

【請求項5】 前記第1部分が、前記端部の1つから前記フローチャネルの前記第2部分に向かって収束する側壁を有することを特徴とする請求項2に記載のバイオセンサ。

【請求項6】 前記試薬が前記フローチャネルの前記第2部分と整列していることを特徴とする請求項5に記載のバイオセンサ。

【請求項7】 前記カバーの前記第1面が、第2チャネルを備えるように形成されていることを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項8】 前記第2チャネルが前記フローチャネルの対向する両側に配置されていることを特徴とする請求項7に記載のバイオセンサ。

【請求項9】 前記第2チャネルの各々が、床と、前記床から延びる壁とによって画定されており、前記床が開口部を有するように形成されていることを特徴とする請求項7に記載のバイオセンサ。

【請求項10】 前記第2チャネル内にさらに粘着部材を有することを特徴とする請求項7に記載のバイオセンサ。

【請求項11】 前記基板上に電極をさらに有し、前記チャネルが前記電極の少なくとも1部分にかけて延びていることを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサ。

【請求項12】 バイオセンサであって、  
基板と、

前記基板上に配置された試薬と、

カバーとを有し、前記カバーが対向する両端部と、前記基板と結合する第1面と、第2面とを有し、前記第1面にはフローチャネルが刻設されており、前記フローチャネルが前記対向する端部間に延設されていることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項13】 前記基板上に配置された電極をさらに有し、前記チャネルが前記電極の少なくとも1部分にかけて延びていることを特徴とする請求項12に記載のバイオセンサ。

【請求項14】 前記カバーが第2チャネルを有するように形成されていることを特徴とする請求項13に記載のバイオセンサ。

【請求項15】 前記第2チャネルが前記電極から離間していることを特徴とする請求項14に記載のバイオセンサ。

【請求項16】 前記チャネルが、第1高さを有する第1部分と、前記第1高さよりも低い第2高さを有する第2部分とを有することを特徴とする請求項12に記載のバイオセンサ。

【請求項17】 前記第1部分が、前記フローチャネルの前記第2部分に向かって収束する壁を有することを特徴とする請求項16に記載のバイオセンサ。

【請求項18】 第1面と第2面を有する基板とカバーを準備する段階と、

反応範囲を画定するために前記基板上に試薬を付着する段階と、

前記カバーの前記第1面にチャネルを刻設する段階と、前記チャネルが前記試薬の少なくとも1部分上にかけて延びるように、前記基板上に前記カバーを結合する段階とを有することを特徴とするバイオセンサの形成方法。

【請求項19】 前記チャネルがレーザアブレーションによって刻設されていることを特徴とする請求項18に記載のバイオセンサ。

【請求項20】 さらに、前記反応領域内に電極のセットを形成する段階を有することを特徴とする請求項18に記載のバイオセンサ。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】本発明はバイオセンサに関するものであり、特に、溝付きカバーを備えたバイオセンサに関するものである。

【0002】

【従来の技術】電気化学バイオセンサが知られている。これらは、生物サンプル、特に血液からの様々なアナライトの濃度を求めるために使用される。バイオセンサは、米国特許第5,413,690号、第5,762,770号、第5,798,031号、第5,997,817号に記載されており、本願明細書中ではこれら明細書の各々の開示を明確に援用している。

【0003】レーザ除去は、材料を除去するためにレーザを使用する周知の技術である。例えば、本願明細書中で明確に援用している米国特許第5,576,073号、第5,593,739号、国際WO98/35225号を参照のこと。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、このような従来のレーザ除去システムでは、表面材料を除去するため

に、248ナノメータの照射波長を有するフッ化クリプトンエキシマレーザのような強力なエキシマレーザを使用する必要がある。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、あるバイオセンサが得られる。このバイオセンサは基板、基板上に配置された試薬、カバーを装備している。カバーは、基板と結合した第1面と、第2面とを備えている。第1面には、試薬の少なくとも1部分にかけて延びるフローチャンネルが刻設されている。

【0006】本発明の別の面によれば、あるバイオセンサが得られる。このバイオセンサは基板、基板上に配置された試薬、基板と結合したカバーを装備している。カバーは対向する端部、基板と結合した第1面、第2面を備えている。第1面にはフローチャンネルが刻設されている。このフローチャンネルは対向した端部間に延設されている。

【0007】さらに本発明の別の面によれば、バイオセンサの形成方法が得られる。この方法は、第1面と第2面を有する基板とカバーを提供する段階と、反応範囲を画定するために基板上に試薬を付着する段階と、カバーの第1面にチャンネルを刻設する段階と、チャンネルが試薬の少なくとも1部分上にかけて延びるように、基板上にカバーを結合する段階とを設けている。

【0008】本発明のさらなる特徴は、以下に述べる本発明を実施する最良のモードを例証する好ましい実施例の詳細な説明を考慮することで当業者には明白になるであろう。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明によるバイオセンサ10は、少なくとも1本の溝が刻設されたカバーを提供する。この溝は、電気化学センサまたは側光学センサのような様々な診断用バイオセンサに使用することができる。溝を設けることの目的は、高い寸法正確性を伴う使い捨て診断検査用の精密な流体チャンネルを提供することである。図1～図9に示す本発明の様々な形態は正確な縮尺率で描いたものではなく、また、これらの図中では、同様の構成部品に同様の符号を付している。

【0010】図1～図5は、本発明の1形態である電気化学バイオセンサ10を示しており、この電気化学バイオセンサ10はカバー12、底部基板14、導電トラック16、18、トラック16、18の1部分にかけて延びる試薬20を備えている。バイオセンサ10の形状は矩形であることが好ましい。しかし、本開示による多様な形状であってよいことが理解されるであろう。バイオセンサ10は、ロール状の材料で製造することが好ましいが、本開示による数枚の個別のシートで構成することが可能である。従って、バイオセンサ10を構成する材料として、ロール状に巻き付けるのに十分な可撓性を持ちながら、仕上がりのバイオセンサ10が実用性のある硬性を有する材料を使用する

必要がある。

【0011】バイオセンサ10のカバー12は、基板14と対向した第1面48、第1面48の反対側に位置する第2面50を備えている。さらに、カバー12は対向する端部52、54と、端部52、54間に延びる縁56、58とを備えている。使用者の指を収容するために、端部52の、縁56と58の間には、概して凹型の部分60が設けられている。カバー12は可撓性のポリマー、出来ればポリエステルのようなポリマーで形成されていることが好ましい。適切なポリマーの非限定的な例として、デラウェア州ウィルミントン所在のE. I. DuPont de Nemours社から市販されている厚さ7ミル(0.007インチ)のポリエステルフィルムであるST505 MELINEX(登録商標)が挙げられる。カバー12は、液体接着剤で基板14に接着されている。このような接着剤の非限定的な例として、マサチューセッツ州ピレリカ所在のEpoxy Technologyから市販されているEP0-TEK OH100-4がある。本開示により、市販の様々な接着剤を用いてカバー12を基板14と接着できることがわかる。

【0012】さらに、図2に示すように、フローチャンネル62はカバー12の第1面48に刻設されている。この明細書と請求項全体にわたって使用している「刻設」という用語は、表面を切削し、この表面に所定の空間をくり抜いて作成または形成するものとして定義される。チャンネル62は端部52、54の間に延設されている。チャンネル62は第1床部分36と第2床部分38を設けている。さらに、対向する2つの壁46が第1床部分36から延び、対向する2つの壁40が第2床部分38からのびている。図2を参照のこと。第1床部分36と壁46はチャンネル62の第1部分72を画定し、第2床部分38と壁40はチャンネル62の第2部分74を画定している。壁46は矢印42で示す第1高さを有し、壁40は矢印44で示す第2高さを有する。第1高さ42は第2高さ44よりも高いので、液体サンプルがチャンネル62の第2部分74に流入すると、チャンネル62内を移動する液体サンプルは増加する毛細管力(capillary force)に遭遇する。従って、凹型部分60から、端部52から離間して配置された試薬20へ向かう液体サンプルのチャンネル62中の動作が促進される。

【0013】第1チャンネル部分36の壁46の高さは、カバー12の全体の厚みに従って変わるが、一般的には約1～150 $\mu\text{m}$ の範囲内である。壁46の高さは、約75～120 $\mu\text{m}$ であることが好ましく、また、約84 $\mu\text{m}$ であることが最も好ましい。第2チャンネル部分38の壁40の高さも、やはりカバー12の全体の厚みに従って変わるが、一般的には約1～75 $\mu\text{m}$ の範囲内である。壁40の高さは約5～50 $\mu\text{m}$ であることが好ましく、約25 $\mu\text{m}$ であることが最も好ましい。チャンネル部分38の幅は約1000～4000 $\mu\text{m}$ 、好ましくは約2000～3000 $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは約2500 $\mu\text{m}$ である。チャンネル62の高さまたは幅は単一であってよいし、あるいは、チャンネルが毛細管作用を備えている限り、すな

わち、液体サンプルの移動が部分60から試薬20へ向かって促進される限り、本開示に従って複数の高さおよび幅を持たせてもよい。

【0014】バイオセンサ10のカバー12はさらに、フローチャネル62の両側に刻設された第2チャネル64を備えている。第2チャネル64の各々は端部52、54の間に延設されており、床66と、床66からのびる壁68とによって画定されている。壁68の高さは、第2高さ44よりも低い。さらに、床66と表面50の間には接着剤吐出用開口部70が延設されている。壁68の高さもカバー12の全体の厚みに従って変化するが、一般的には約8~125 $\mu\text{m}$ の範囲内である。壁68の高さは約8~75 $\mu\text{m}$ であることが好ましく、さらに、約16 $\mu\text{m}$ であることが最も好ましい。壁68の形状と高さを本開示に従って変更することができる。また、カバー12に配設する第2チャネルは、本開示に従い、2つよりも多いまたは少ない数であってよい。

【0015】バイオセンサ10の底部基板14は、導電トラック16、18を支持する第1面22と、第1面の反対側に位置する第2面24とを備えている。図3~図4を参照のこと。さらに、基板14は対向する端部26、28と、この端部26、28間に延設された縁30、32とを設けている。図1を参照のこと。第1端部26は、使用者の指を収容するための、カバー12の凹型部分60と整列するように形成された凹型部分76を備えている。しかし、凹型部分76の形状を本開示に従って変更することが可能である。底部部材14は様々な絶縁性材料から製造することができる。望ましい構造特性を提供する絶縁性材料の非限定的な例として、ガラス、セラミック、ビニールポリマー、ポリイミド、ポリエステル、スチレン系材料が挙げられる。底部要素14は、ポリエステルまたはポリイミドのような可撓性ポリマーであることが好ましい。適切な材料の非限定的な1例には、ドイツGarbsenに所在するLPKF Laser Electronic GmbHより市販の金で被覆した、デラウェア州ウィルミントンに所在するE. I. DuPont de Nemours社からKALADEX（登録商標）の商品名で市販されている厚さ5ミルのポリエチレンナフタレートフィルムが挙げられる。

【0016】本発明によるバイオセンサ10の各々は、検出を行うための、予め画定された反応領域78を備えるように形成されている。バイオセンサが、電気化学的バイオセンサの場合、予め画定された領域は電気化学的な領域であり、電極16、18の1部上に設けられている。次に図1を参照すると、バイオセンサ10は、試薬を配置する電極領域として画定された電気化学反応領域78を備えている。バイオセンサ10の基板14には溝34が形成されており、反応範囲78の周囲にのびている。溝34の形状と大きさは、本開示に従って多様であってよいことがわかる。基板14に溝を形成する方法は限定されていない。例えば、押し込み、押し出し、エッチング（例えば、写真平板方法、またはベース材料1部分のレーザ除去を使用する）、あるいはベース材料の1部分を変形、除去によ

って溝を形成することができる。レーザ除去による適当な溝の形成についての説明は、2000年10月6日付けで米国特許商標庁に提出された、Bhullar等による米国特許明細書第09/684、257号の「BIOSENSOR: バイオセンサ」に詳細に記載されており、本開示中でも明確に援用している。

【0017】図1に示すように、導電トラック16、18は底部部材14の第1面24上に作成または絶縁されている。導電トラック16、18はバイオセンサ10の電極となっている。本願明細書中で使用している「電極のセット」とは、少なくとも2つ、例えば2~200、または3~20の電極のセットを表す言葉である。例えば、これらの電極は作用電極と補助電極であってもよい。導電トラック16、18は協働して組み合わせ電極アレー80を形成し、溝34の外周と、電極アレー80から溝34間を通して端部28へと延びるリード線82の外周内に配置されている。

【0018】導電トラック16、18は導電性材料から製造されている。導電性材料の非限定的な例として、アルミニウム、炭素（グラファイト等）、コバルト、銅、ガリウム、金、インジウム、イリジウム、鉄、鉛、マグネシウム、水銀（アマルガム等）、ニッケル、ニオブ、オスミウム、パラジウム、プラチナ、レニウム、ロジウム、セレンウム、ケイ素（多量にドーピングした多結晶ケイ素等）、銀、タンタル、すず、チタン、タングステン、ウラニウム、バナジウム、亜鉛、ジルコニウム及びこれらの混合物、またはこれらの合金、酸化物、金属化合物が挙げられる。貴金属およびその合金は生物学システムにおいて反応しないため、導電トラックは金、プラチナ、パラジウム、イリジウム、またはこれら金属の合金であることが好ましい。導電トラック16が金から成る作用電極であり、導電トラック18がやはり金から成る補助電極で、作用電極と実質的に同じ大きさであることが最も好ましい。

【0019】導電トラック16、18は、レーザ除去により、導電面の他の部分から隔離されている。レーザ除去を使用して表面上に電極を形成する技術が知られている。例えば、1999年10月4日付けで提出された米国特許明細書第09/411、940号である”LASER DEFINED FEATURES FOR PATTERNED LAMINATES AND ELECTRODE”を参照のこと。この明細書については本願明細書中で明確に援用している。導電トラック16、18は、電極周囲にのびている範囲から導電性材料を除去することで作成されることが好ましい。これにより、導電トラック16、18が基板14上の導電性材料の残りの部分から、幅約25~500 $\mu\text{m}$ の、好ましくは幅約100~200 $\mu\text{m}$ の隙間によって隔離される。あるいは、導電トラック16、18を、レーザ除去のみによって底部基板14上に作成してもよい。さらに、本開示に従って、積層、スクリーン印刷、写真平板技術で形成することもできる。

【0020】本開示に従った多電極配置も可能である。

例えば、追加の導電トラック（図示せず）を設けるようにバイオセンサを形成することもできる。3電極配置では、第1トラックは作用電極、第2トラックは対電極、第3トラックは基準電極である。さらに、本開示により、導電トラックが作用電極であり、補助電極または基準電極として第3電極が提供されるという別の3電極配置も可能である。トラックの数、アレー80におけるトラック間のスペーシングは本開示に従って変更することができ、また、アレーの数は当業者が認識するとおりに形成することができる。

【0021】試薬20は特定のアナライトに対して電気化学的検査 (electrochemical probes) を行うものであり、試薬20がアレー80を覆うように底部基板14上に塗布 (apply) される。特定の試薬20は、測定する特定の単一または複数のアナライトに従って選択されるものであり、この選択は当業者には周知である。本発明によるバイオセンサ10で利用できる試薬の1例として、全血サンプルからグルコースを測定する試薬が挙げられる。人間の血液サンプル中のグルコースを測定する試薬の非限定的な1例には、酸化ポリエチレン62.2mg（つまり、100~900キロドルトンの分子量）、NATROSOL 224M 3.3mg、AVICEL RC-591 F 41.5mg、第一リン酸カリウム89.4mg、リン酸水素二カリウム157.9mg、フェリシアン化カリウム437.3mg、ナトリウムエステル (sodium succinate) 46.0mg、トレハロース (trehalose) 148.0mg、TRITON X-100界面活性剤2.6mg、そして、1グラムの試薬につき酵素活性2,000~9,000ユニットが含まれる。酵素は、

補酵素PQQ 12.5mgと、キノプロテイングルコース脱水素酵素のアポ酵素 (apoenzyme of quinoprotein glucose dehydrogenase) 1.21ミリオンユニットから酵素溶液として準備される。この試薬については、米国特許第5,997,817号にされており、本願明細書中で明確に援用している。

【0022】ヘマトクリットを求める場合、試薬は可逆エレクトロアクティブ化合物（各々、ヘキサシアノ鉄酸塩カリウム (III)（「鉄酸塩」）とヘキサシアノ鉄酸塩カリウム (II)（「鉄塩」））、電解液（リン酸カリウム緩衝液）、微晶質材料（Avicel RC-591F—微晶質セルロース88%とナトリウムカルボキシメチルセルロース (sodium carboxymethyl-cellulose) 12%の混合。FMC Corp. より市販）の酸化および還元形を含む。乾燥前に行う試薬中の成分の濃縮は次のとおりである。フェリシアン化物400ミリモル (mM)、フェリシアン化物55mM、リン化カリウム400mM、Avicelを2.0%（重量：容量）。ヘマトクリットアナライト用の試薬のさらなる説明は、米国特許第5,385,846号に記載されており、本願明細書中でも明確に援用している。

【0023】本発明によるセンサ10における特定のアナライトの測定に使用可能な、酵素および電子仲介体の非限定的な例を次の表1に挙げる。

【0024】

【表1】

表 1

アナライト	酵素	電子仲介体 (酸化フォーム)	追加の電子仲介体
グルコース	グルコース脱水素酵素 およびジオホラーゼ	フェリシアン化物	
グルコース	グルコース-脱水素酵素 (キノプロテイン)	フェリシアン化物	
コレステロール	コレステロールエステラ ーゼおよび酸化コレステ ロール	フェリシアン化物	2,6-ジメチル-1,4-ベン ゾキノ 2,5-ジク ロロ-1,4-ベンゾキノ ンまたはフェナジン エトサルフェート
HDL コレステロ ール	コレステロールエステラ ーゼおよびコレステロ ールオキシダーゼ	フェリシアン化物	2,6-ジメチル-1,4-ベン ゾキノ 2,5-ジク ロロ-1,4-ベンゾキノ ンまたはフェナジン エトサルフェート
トリグリセリド	リポタンパク質リパー ゼ、グリセロールキナー ゼ、グリセロール 3-リン 酸塩オキシダーゼ	フェリシアン化物ま たはフェナジンエト サルフェート	フェナジンメトサル フェート
乳酸塩	乳酸オキシダーゼ	フェリシアン化物	2,6-ジクロロ- 1,4-ベンゾキノ
乳酸塩	乳酸デヒドロゲナーゼお よびジオホラーゼ	フェリシアン化物フ ェナジンエタサルフ ェートおよびフェナ ジンメタサルフェー ト	
乳酸デヒドロゲ ナーゼ	ジオホラーゼ	フェリシアン化物	フェナジンエタサル フェート、またはフェ ナジンメタサルフェ ート
ビルビン酸塩	ビルビン酸塩オキシダー ゼ	フェリシアン化物	
アルコール	アルコールオキシダーゼ	フェニレンジアミン	
ビリルビン	ビリルビンオキシダーゼ	1-メトキシ-フェナジ ンメタサルフェート	
尿酸	Uricase (ユリケース)	フェリシアン化物	

表1に示した数例において、少なくとも1つの追加の酵素が反応触媒として使用される。さらに、表1に示した数例は、酸化フォームの電子仲介体への電子伝達を促進する追加の電子仲介体を使用することができる。試薬に追加する電子仲介体の量を、酸化フォームの電子仲介体よりも少なくすることができる。上述のアナライトについて説明したが、電流、電荷、インピーダンス、電気伝導力、電位、またはその他の電気化学的に表示されたサンプル特性を、本発明のバイオセンサ10を用いたサンプル中のアナライトと正確に相関させることができる。

【0025】一般には複数のバイオセンサ10がガラス瓶に梱包されており、ガラス瓶には密封するためのストッパが設けられている。しかし、バイオセンサ10を個々に梱包したり、複数のバイオセンサ10を重ねたり、コイル状に巻いたり、カセットマガジンに積み重ねたり、ブリスター包装することができる。

【0026】バイオセンサ10は下記と共に使用することが可能である。

【0027】1. 電源。この電源は導電トラック16、18と電気接続しており、また、電極間に、作用電極の表面にて還元フォームの電子仲介体の拡散制限電気酸化を生じるのに十分な電位差を供給することができる。

【0028】2. メータ。このメータは導電16、18と電気接続しており、また、上述の電位差を付加して還元フォームの電子仲介体を酸化したことにより生成された拡散制限電流を測定することが可能である。

【0029】通常、メータは、電流測定にアルゴリズムを付加するために採用されるので、アナライトが濃縮され、表示が行われる。このような電源、メータ、バイオセンサシステムの改良は、下記の通常譲渡された特許の課題である。1990年10月16日付けで提出の米国特許第4,963,814号、1991年3月12日付けで提出の米国特許第4,999,632号、1991年3月12日付けで提出の米国特許第4,999,582号、1993年9月7日付けで提出の米国特許第5,243,516号、1994年10月4日付けで提出の米国特許第5,352,351号、1994年11月22日付けで提出の米国特許第5,366,609

号、1995年4月11日付けで提出のWhite等による米国特許第5,405,511号、1995年8月1日付けで提出のWhite等による米国特許第5,438,271号。これらの開示は本願明細書中で明確に援用している。

【0030】多くの液体サンプルをアナライトすることができる。例えば、全血、血漿、血清、リンパ液、胆汁、尿、精液、脳脊髄液、脊髄液、涙、スツール標本(stool specimens)のような人間の体液、また、当業者に容易に明白なこれ以外の生物液を測定することができる。環境汚染物を潜在的に含有した食品、発酵製品、環境物質に加えて、細胞の液体標本も検定することができる。本発明では全血を検定することが好ましい。

【0031】反応の終了後に、電源(例えば電池)が電極間に電位差を付加する。電位差を付加する際に、補助電極における酸化フォームの電子仲介体の量と電位差が、作用電極の表面において還元フォームの電子仲介体の拡散制限された電気酸化を生じるのに十分である必要がある。電流測定メータ(図示せず)は、作用電極の表面において還元フォームの電子仲介体の酸化により生成された拡散制限された電流を測定する。下記の要求が満たされると、測定された電流を、サンプル中のアナライトの濃度と正確に相関することができる。

【0032】1. 還元フォームの電子仲介体の酸化率は、還元フォームの電子中間体の作用電極の表面への拡散率によって制御される。

【0033】2. 生成された電流は、作用電極の表面において、還元フォームの電子仲介体の酸化によって制御される。

【0034】バイオセンサ10の製造方法は、1巻の金属被覆したフィルムを、案内ローラを介して除去/洗浄および乾燥ステーションに供給する。当業者には、基板14の除去が可能なレーザシステムが周知である。このようなものの非限定的な例には、鏡、レンズ、マスクにより除去パターンを制御するエキシマレーザが挙げられる。このようなシステムの非限定的な例として、LPX-300またはLPX-200がある。両方とも、ドイツ、Garbsenに所在のLPKF Laser Electronic GmbHより市販されている。

【0035】レーザ除去装置において、金属被覆フィルムの金属層が所定のパターンで除去され、隔絶された電極リボンのセットが形成される。隔絶された電極のセットが形成された後に、金属被覆フィルムがさらに除去されて、各電気化学範囲付近に溝34が形成される。次に、リボンがさらに引張ループと共に案内ローラを通過し、また、任意で光学または電気検査システムを通過する。この検査システムは、不良品をチェックする品質制御目的で使用される。

【0036】試薬20は混合され、吐出および乾燥ステーションにおける電気化学範囲の中央に液体として塗布される。試薬塗布技術は、本願明細書中で援用している米

国特許第5,762,770号に記載されているとおりに当業者に周知である。本発明により、試薬を電気化学範囲に液体または他の形態にて塗布し、電気化学範囲の中央で乾燥または半乾燥することがわかる。

【0037】さらに、上述したように、レーザ除去装置システムに1巻のカバー材料が供給される。レーザ除去装置では、カバー材料が所定のチャンネルパターンに除去され、チャンネルリボンのセットが形成される。チャンネルセットの各々は、第1床部分36において約84 $\mu$ m、また、第2床部分38において約16 $\mu$ mの深さで除去されたフローチャンネル62を備えている。さらに、各チャンネルセットは、約16 $\mu$ mの深さで除去された第2チャンネル64をそれぞれ備えている。

【0038】次に、カバー材料は打ち抜きステーションに供給され、ここで、各々の第2チャンネル64を介して接着剤吐出開口部70が打ち抜かれる。

【0039】チャンネルリボンのセットが巻き戻され、試薬被覆した底部基板と共にセンサ組み立てステーションに供給される。基板14の上にカバー12が配置され、試薬20を覆う。次に、同時に、カバー12と基板14が圧縮され、これと同時に、各開口部70から接着剤が第2チャンネル64内に吐出される。本発明に従って開口部70内に接着剤を付加するために、数多く市販されている排出ユニットを使用できることがわかる。次に、組み立てられ、時間硬化された材料を切断して個々のバイオセンサ10を形成し、このバイオセンサを分類してガラス瓶に詰め、ガラス瓶をストッパで閉鎖して、センサ片のストリップ(strip)が出来上がる。

【0040】ここではチャンネル62、64の除去について説明したが、カバー12にチャンネル62、64を刻設する方法も限定されていない。例えば、エッチング(例えば写真平板方法を用いる)によってチャンネルを刻設するか、またはカバー12の表面の1部分を除去することができる。さらに、アナライトするサンプルの量と試験範囲の表面範囲に従ってチャンネルの寸法を変更することもできる。

【0041】上記で説明した工程および製品には、特に診断装置で使用する使い捨てバイオセンサが含まれる。しかし、任意の生物サンプル、環境サンプル、その他のサンプル中のアナライトを測定するような非診断用途の電気化学センサも含まれる。上述したように、バイオセンサ10は様々な形状と大きさに製造することが可能である。

【0042】使用に際して、バイオセンサ10の使用者は凹型の端部60、76上に指を置く。毛細管力によって、液体サンプルが、端部60、76からチャンネル62の第1部分72を介して引き込まれる。チャンネル62の第1部分72の壁46が第2部分74に接近するに従って互いに近寄ることで、液体サンプルに付加される毛細管力が増加する。これにより、液体サンプルが狭まった第1部分72を通過し、チャンネル62の第2部分74および試薬20と遭遇する。液体サ



ンプルが試薬20を溶解し、電極アレー78と係合し、ここで電気化学反応が生じる。

【0043】次に図6～図9を参照すると、本発明によるバイオセンサ110が示されている。バイオセンサ110はカバー112、底部基板114、試薬20を備えている。バイオセンサ110は矩形であることが好ましい。しかし、本発明による任意の多様な形状であってもよい。バイオセンサ110はロール状の材料から製造されることが好ましい。従って、バイオセンサ110の構成材料には、巻き付け工程のために十分な可撓性を持つが、仕上りのバイオセンサ110に十分な硬度を持たせられる材料を使用することが必要となる。

【0044】バイオセンサ110のカバー112は、基板114と対向する第1面148、第1面の反対側に位置する第2面150を備えている。さらに、カバー112は反対側に位置する端部152、154と、端部152、154間に延設された縁156、158とを備えている。端部152は、使用者の指を収容するための、縁156、158間に延設された一般に凹型の部分160を設けている。カバー112はポリエステル製であることが好ましく、この非限定的な例として、デラウェア州ウィルミントンに所在のE. I. DuPont de Nemours社より市販されている、厚さ7ミリのポリエステルフィルムであるST505 MELINEX（登録商標）が挙げられる。

【0045】基板114は、バイオセンサ110を組み立てた際に表面22が導電体によって完全に被覆されない点を除いて、基板14と類似している。むしろ、表面22は電極16、18間において露出している。

【0046】カバー112は、基板114またはカバー112のいずれかの上に付着した接着剤116によって基板114に接着されている。接着剤は、バイオセンサ10の説明で述べたもの、または熱硬化性接着剤であることが好ましい。適切な熱硬化性接着剤の非限定的な例として、ニュージャージー州ブリッジウォーター所在のICI GroupのメンバーであるNational Starch & Chemicalより市販されている商品番号38-868のポリウレタン95% wt./wt.と、同社製の商品番号38-856のイソシアン酸塩95%wt./wt.の混合物が挙げられる。熱密封と同様に、市販されている様々な接着剤を用いてカバー112を底部基板114に結合するか、またはカバー112を基板と結合する超音波方法を用いて、本発明によるカバー112を基板114と結合することができる。

【0047】さらに、図7に示すように、カバー112の第1面148にフローチャンネル162が刻設されている。チャンネル162は端部152、154間に延設されている。チャンネル162は、チャンネル162を画定する第1床部分136と第2床部分138とを備えている。第1床部分138からは対向する壁146がのび、第2床部分146からは対向する壁140がのびている。第1床部分136と壁146はチャンネルの第1部分172を画定し、また、第2床部分138と壁140はチャンネル162の第2部分174を画定している。

【0048】第1床部分136から延びている壁140は矢印142で示す第1高さを有し、第2床部分138から延びている壁140は矢印144で示す第2高さを有する。第1高さ142は第2高さ144よりも高いため、チャンネル162内を移動する液体サンプルは、チャンネル162の第2部分174に入る際により大きな毛細管力に遭遇する。そのため、チャンネル162は、凹型部分160から端部15より離間した試薬20へと液体サンプルを引き込むべく機能する。第1チャンネル部分136、第2チャンネル部分138の高さと幅は、チャンネル38の1部分、第2部分と同様である。チャンネル162の高さは単一であってもよいし、あるいは本発明に従って様々な高さであってもよい。

【0049】バイオセンサ110の製造方法は、上記のバイオセンサ10を参照した説明と同様に、ロール状の金属被覆したフィルムを、案内ローラを介して除去/洗浄および乾燥ステーションに供給する。レーザ除去装置において、金属被覆フィルムの金属層が所定の電極パターンに除去され、電極リボンのセットが形成される。金属被覆フィルムはさらに除去され、各々の電気化学範囲付近に溝34が形成される。バイオセンサ10を参照して上述したように、リボンを光学または電気検査してもよい。やはりバイオセンサ10を参照して上述したように、試薬20が基板114上に吐出される。さらに、基板114上の両側にある範囲78に熱硬化性接着剤が塗布されている。本発明に従って基板114上に接着剤を付着するために、市販されている様々な排出ユニットを使用することが可能である。

【0050】さらに、バイオセンサ10を参照して説明したように、ロール状のカバー材料がレーザシステムに供給される。レーザ除去装置において、カバー材料が除去され、離間したチャンネル162の列が形成される。各々のチャンネル162は、第1床部分36において約84 $\mu$ m、第2床部分38において約16 $\mu$ mの深さに除去される。チャンネル162の離間した列を設けたカバー材料は巻き戻され、試薬を被覆した底部基板のリボンと共にセンサ組み立てステーションに供給される。

【0051】カバー材料は試薬を被覆した底部基板と整列しているため、各々のカバー112はそれぞれの試薬20を横切つてのびる。次に、適当な望ましい形状と大きさの加熱した鑄鉄（図示せず）をチャンネル162の両側のカバー112の表面に配置して、カバー112と基板114を結合させる。続いて、組み立てた材料を切断して個々のバイオセンサ110を形成し、これをガラス瓶内に詰め、ストップパで閉鎖し、センサ片の梱包が出来上がる。

【0052】カバー112にチャンネル162を刻設する方法は限定されていない。例えば、エッチング（例えば写真平板方法を用いる）によってチャンネルを刻設しても、またはカバー112の表面の1部分を除去してもよい。さらに、アナライトするサンプルの量および検査範囲の表面範囲に従って、チャンネルの寸法を変更することができる。



【0053】上述した工程および製品には、診断装置に特に使用される使い捨てバイオセンサが含まれる。しかし、任意の生物サンプル、環境サンプル、その他のサンプル中のアナライトを測定するような非診断用途の電気化学センサも含まれる。上述したように、バイオセンサ110は様々な形状および大きさに製造することが可能である。

【0054】使用の際に、バイオセンサ110の使用者は凹型端部160、76上に指を置く。毛細管力によって、液体サンプルが、チャンネル162の第1部分172を介して端部160、76から引き込まれる。チャンネル162の第1部分172の壁146は、第2部分174に接近するに従って互いに近寄ることで、液体サンプルに付加される毛細管力が増加する。これにより、液体サンプルが狭まった第1部分172を通過し、チャンネル162の第2部分174および試薬20と遭遇する。液体サンプルが試薬20を溶解し、電極アレー178と交わり、ここで電気化学反応が生じる。

【0055】図10に示すように、本発明の別の面に従って得られるバイオセンサ210は、カバー212、底部基板214、試薬20を備えている。バイオセンサ210の形状は矩形で、バイオセンサ10、110と同様の材料で形成されることが好ましい。

【0056】バイオセンサ210のカバー212は、第1面48に刻設されたフローチャンネル262を備えている。フローチャンネル262は開口部264と通気口266との間に延設されている。基板214は、導電トラック16、18および試薬20を支持する。電極アレー78と、試薬78を被覆する試薬とが、開口部264と通気口266の間のチャンネル262内に配置されている。チャンネル262は、チャンネル10と同様の高さを持った2つの床部分を設けるように形成されている。チャンネル262の高さは単一であっても、本発明に従って多様な形態であってもよい。

【0057】バイオセンサ210の製造において、バイオセンサ110を参照して上述したとおりに、基板214上に電極16、18が形成され、電極16、18に試薬20が付着され、基板214上に熱硬化性接着剤が被覆される。

【0058】さらに、バイオセンサ10を参照して上述したように、ロール状のカバー材料がレーザシステムに供給される。レーザ除去装置において、カバー材料が除去されて、離間したチャンネル262の列が形成される。各々のチャンネル262は、第1床部分36において約84 $\mu$ m、第2床部分38において16 $\mu$ mの深さで除去される。離間したチャンネル262の列を備えたカバー材料は巻き戻され、試薬を被覆した底部基板のリボンと共にセンサ組み立てステーションに供給される。

【0059】カバー材料は試薬を被覆した底部基板と整列しているため、各々のカバー212がそれぞれの試薬20を横切って延びることができる。次に、加熱した鋳鉄（図示せず）をチャンネル262の両側のカバー212の表面60に配置して、カバー212と基板214を結合させる。続い

て、組み立てた材料を切断して個々のバイオセンサ210を形成し、これを分類し、ガラス瓶に詰め、ストッパで閉鎖して、センサ片の梱包が出来上がる。

【0060】カバー212にチャンネル262を刻設する方法は限定されていない。例えば、エッチング（例えば写真平板方法を用いる）によってチャンネルを刻設するか、またはカバー212の表面の1部分を除去することができる。さらに、アナライトするサンプルの量および検査範囲の表面範囲に従って、チャンネルの寸法を変更することが可能である。

【0061】上述した工程および製品には、特に診断装置で使用する使い捨てバイオセンサが含まれる。しかし、任意の生物サンプル、環境サンプル、その他のサンプル中のアナライトを測定するような非診断用途の電気化学センサも含まれる。上述したように、バイオセンサ210は様々な形状と大きさに製造することが可能である。

【0062】好ましい実施例を参照して本発明を説明してきたが、本発明の範囲および精神において、請求項で説明、定義したとおりに変更および改良を加えることができる。

#### 【0063】

【発明の効果】液体サンプルに付加される毛管力により、液体サンプルの試薬への到達と接触が促進される。製造が安価であるため使い捨てが可能である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明による電気化学バイオセンサの分解組立図であり、基板、試薬、カバーを装備したバイオセンサを示している。

【図2】 図1のカバーの底面斜視図である。

【図3】 図1のバイオセンサの端面図である。

【図4】 図1の線4-4に沿って切った図である。

【図5】 図4の線5-5に沿って切った図である。

【図6】 本発明の別の面によるバイオセンサの分解組立図であり、基板、試薬、カバーを装備したバイオセンサを示している。

【図7】 図6のカバーを示す底面斜視図である。

【図8】 図6のバイオセンサを示す端面図である。

【図9】 図6の線9-9に沿って切った図である。

【図10】 本発明の別の面によるバイオセンサの斜視図である。

#### 【符号の説明】

10、110、210 バイオセンサ

12、112、212 カバー

14、114、214 基板

16、18 導電トラック

20 試薬

22、148 第1面

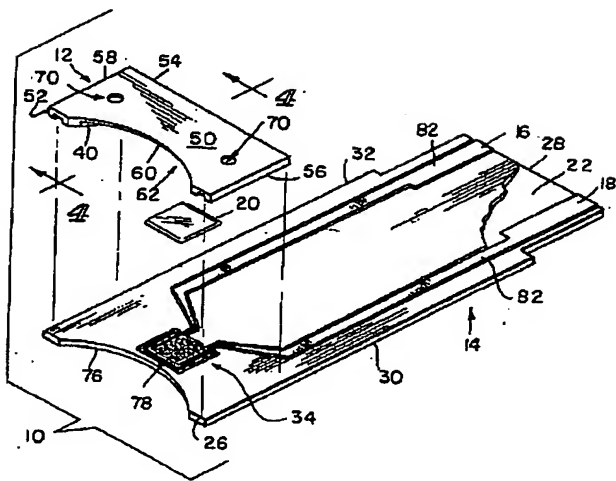
24、150 第2面

26、28、52、54、152、154 端部

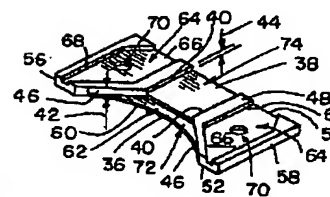
30、32、56、58、156、158 縁  
 34 溝  
 36、136 第1床部分  
 38、138 第2床部分  
 40、46、68、140 壁  
 42、44、142、144 矢印  
 48 第1面  
 50 第2面  
 60 凹型部分  
 62、162、262 フローチャネル  
 64 第2チャネル

66 床  
 70 接着剤吐出用開口部  
 72、172 第1部分  
 74、174 第2部分  
 78 範囲  
 80 電極アレー  
 82 リード線  
 150 表面  
 264 開口部  
 266 通気口

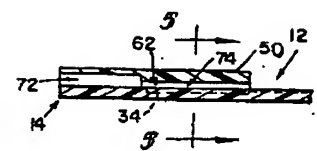
【図1】



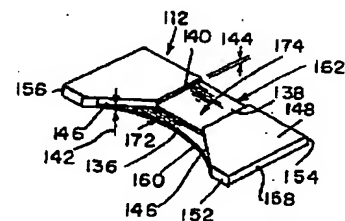
【図2】



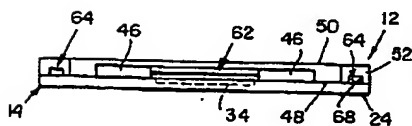
【図4】



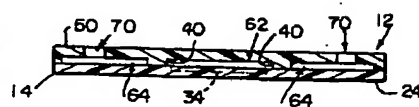
【図7】



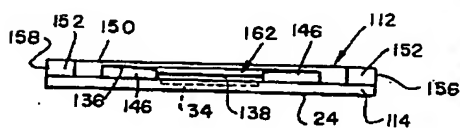
【図3】



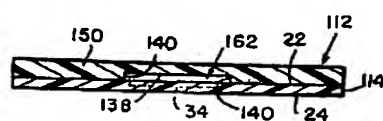
【図5】



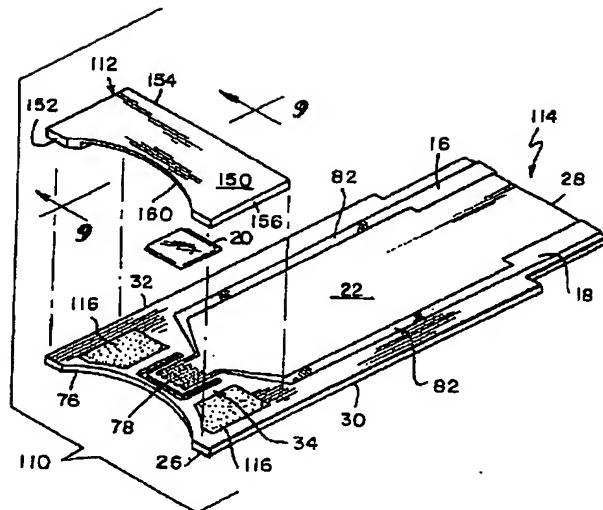
【図8】



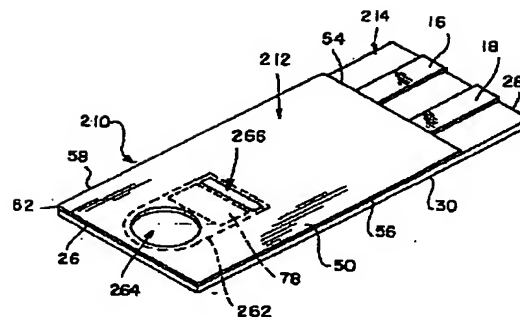
【図9】



【図6】



【図10】



## 【手続補正書】

【提出日】平成13年10月25日（2001. 10. 25）

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 バイオセンサであって、  
基板と、  
前記基板上に配置された試薬と、  
前記基板と結合した第1面と、第2面とを備えたカバーとを有し、前記第1面にはフローチャネルが刻設されており、前記フローチャネルが前記試薬の少なくとも1部分と整列していることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項2】 バイオセンサであって、

基板と、  
前記基板上に配置された試薬と、  
カバーとを有し、前記カバーが対向する両端部と、前記基板と結合する第1面と、第2面とを有し、前記第1面にはフローチャネルが刻設されており、前記フローチャネルが前記対向する端部間に延設されていることを特徴とするバイオセンサ。

【請求項3】 第1面と第2面を有する基板とカバーを準備する段階と、  
反応範囲を画定するために前記基板上に試薬を付着する段階と、  
前記カバーの前記第1面にチャネルを刻設する段階と、  
前記チャネルが前記試薬の少なくとも1部分上にかけて延びるように、前記基板上に前記カバーを結合する段階とを有することを特徴とするバイオセンサの形成方法。

フロントページの続き

(72)発明者 ダグラス ピー. ウォーリング  
アメリカ合衆国 46256 インディアナ州、  
インディアナポリス、シーブリーズ ウェ  
イ 10216

(72)発明者 ブライアン エス. ヒル  
アメリカ合衆国 46123 インディアナ州、  
エイヴォン、イー. シーオー. アールディ  
ー. 200エヌ. 7759

Fターム(参考) 2G045 AA13 CA25 CA26 DA31 FB01  
FB05 FB11 HA09 HA14